

**Informe breve****Enfermedades raras: Síndrome de Berardinelli - Seip
Presentación de un caso**

**Roxana Servin*, Amanda Benítez, María Elena Ferreiro; Manuel Avalos,
Maria Itatí Cáceres Cammarata**

RESUMEN

El síndrome de Berardinelli - Seip es una lipodistrofia generalizada congénita con niveles elevados de hormona del crecimiento y de lípidos séricos. Se trata de un trastorno autosómico recesivo extremadamente raro, con una prevalencia estimada de menos de un caso por cada 1.000.000 personas. Fue descrita inicialmente por Berardinelli en 1954. En 1963 Seip y Trygstad descubren la seipina, cuya mutación produce el síndrome. No se conoce la etiología, pero se sabe que es ocasionada en parte por la incapacidad de ciertos adipocitos para mantener la acumulación de grasa. Los factores asociados con el síndrome incluyen: tendencia a desarrollar resistencia a la insulina, diabetes e hipertrigliceridemia. El diagnóstico de la enfermedad es principalmente clínico. El tratamiento se basa en el control de las enfermedades asociadas.

Palabras clave: enfermedad congénita - insulinoresistencia – lipodistrofia.

Berardinelli - Seip syndrome. Case report.

Summary:

Berardinelli - Seip syndrome is a generalized congenital lipodystrophy with elevated levels of serum lipids and growth hormone. It is an extremely rare autosomal recessive disorder with a prevalence of less than one case per 1.000.000. It was initially described by Berardinelli in 1954. Seip and Trygstad discovered seipine, a protein whose mutation produces syndrome. Unknown etiology, it is caused in part by the inability of fat cells for fat accumulation. Factors associated with the syndrome include: insulin resistance, diabetes, and hypertriglyceridemia. The diagnosis of this disease is mainly clinical. Treatment consists in controlling comorbidities.

Keywords: congenital disease - insulin resistance - lipodystrophy.

INTRODUCCION

Las lipodistrofias son un grupo heterogéneo de trastornos de etiología diversa que afectan al tejido adiposo y se caracterizan por su desaparición en distintas partes del cuerpo.¹

El síndrome de Berardinelli - Seip o lipodistrofia generalizada congénita (LCG) fue descrito por primera vez en Brasil por Berardinelli et al. en 1954 en dos niños. En 1959, Seip describió este síndrome en tres pacientes más.² La lipodistrofia de Berardinelli-Seip es de carácter genético con transmisión autosómica recesiva y frecuentemente de consanguinidad. Se debe a la mutación en AGPAT2 y Gng3lg. Están descritos dos loci, BSCL1 y BSCL2 en el SBS, en los cromosomas 9q34 y 11q13, respectivamente. En un estudio realizado en 21 de los pacientes de Rio Grande do Norte (Brasil), se encontró mutación en el Gng3lg en 19 individuos y en el AGPAT2 en dos.^{3,4}



REFERENCIAS CITADAS

El SBS es un síndrome raro con prevalencia de un caso en un millón de personas. Es posible realizar el diagnóstico del paciente al nacer o durante la infancia y se basa fundamentalmente en la identificación del fenotipo. El criterio esencial es la ausencia generalizada de tejido adiposo y la prominencia de las masas musculares, y otras alteraciones clínicas, metabólicas y de laboratorio: hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, niveles reducidos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-c), pudiendo haber elevación del colesterol total y de lipoproteína de baja densidad (LDL-c). Los niveles séricos de leptina y adinopectina son extremadamente bajos.^{2,5} La pérdida de grasa afecta prácticamente a todo el cuerpo (tanto grasa subcutánea como visceral), excepto aquella grasa que tiene una función de protección mecánica (tejido adiposo de palmas y plantas, grasa orbitaria y periarticular, cuero cabelludo y perineo, mamas, lengua, región bucal y región epidural)¹. Los individuos afectados presentan un crecimiento acelerado con un incremento de la edad ósea, apetito voraz y un gasto energético basal incrementado. La talla final, sin embargo, es normal o ligeramente superior a la normal. Estos pacientes tienen una apariencia acromegaloide, con ligero agrandamiento de manos, pies y mandíbula, y surcos faciales muy pronunciados. El aspecto de extrema musculatura es debido, por una parte, a la ausencia de grasa subcutánea, y por otra, a la hiperplasia de la masa muscular. La hernia umbilical es un hallazgo frecuente, como también lo es la acantosis nigricans, que suele aparecer después de los 8 años y afecta cuello, axilas e ingles, y a veces se acompaña de acrocordones. Otros hallazgos frecuentes son la macroglosia y ginecomastia.²

Los pacientes tienen resistencia a la insulina y en la pubertad desarrollan diabetes mellitus que suele ser de difícil control y precisa dosis elevadas de insulina. La aparición precoz de diabetes y dislipemia podría acelerar la aterosclerosis. En la edad adulta pueden desarrollar retinopatía y nefropatía diabéticas.^{4,5} Otro de los trastornos metabólicos asociados a este síndrome es la hipertrigliceridemia, que ya se detecta en la infancia y que puede ocasionar xantomas eruptivos y pancreatitis aguda. La infiltración grasa del hígado explica la hepatomegalia y puede conducir a cirrosis y sus complicaciones. Las concentraciones de colesterol HDL y leptina están reducidas⁶. Las mujeres afectadas pueden presentar clitoromegalia, hirsutismo, oligomenorrea y ovarios poliquísticos. Los varones tienen una capacidad reproductiva normal, pero en las mujeres las gestaciones a término son raras.⁵

Los pacientes con mutaciones en el gen de la seipina (BSCL2) presentan retraso mental ligero/moderado.⁶

Dada la rareza del síndrome no existen, obviamente, series representativas bien estudiadas. Estos pacientes mueren jóvenes, en general a causa de las complicaciones de la cirrosis hepática y de la pancreatitis aguda; otras causas de morbilidad son las infecciones bacterianas repetidas, la enfermedad vascular aterosclerosa y la microangiopatía diabética.⁷

En el tratamiento lo más importante es el reducir el consumo de energía y control del apetito, ya que carecen de la capacidad de almacenar energía como grasa; y los alimentos elevan los niveles de triglicéridos.⁸



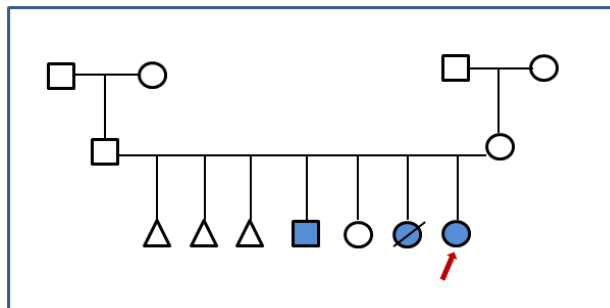
La restricción de la ingesta total suele ser suficiente para mantener la concentración sérica normal de triglicéridos derivados del ácido fibríco; y los n-3 ácidos grasos poliinsaturados derivados de aceites de pescado pueden ser usados para el tratamiento de la hipertrigliceridemia extrema. El tratamiento con leptina ha demostrado eficacia en el control de ambas, hipertrigliceridemia y diabetes mellitus, pero su disponibilidad fuera de los ensayos clínicos es limitada.⁹

Se debe realizar control oftalmológico y renal periódicos. También ultrasonido cardíaco, ECG y ecografía hepática anual para detectar precozmente la infiltración grasa.⁵

Caso Clínico

Paciente de un año y cuatro meses, hija de padres jóvenes, no consanguíneos. Antecedente materno de 3 abortos y una niña de pretérmino fallecida a los dos meses de edad (la madre refiere un fenotipo similar en ésta última) (fig. 1).

Fig. 1. Genograma



Embarazo deseado, controlado, sin complicaciones, nacida de cesárea debido a cesárea anterior. Nacida a término, Apgar 9/9, peso al nacer 2.300g; talla 44,1 cm; perímetro cefálico 33 cm. No presenta antecedentes neonatales relevantes. Alimentada a pecho hasta los 9 meses con controles pediátricos regulares.

Examen físico: llama la atención el fenotipo con marcada hipoplasia del tejido celular subcutáneo, que permite distinguir los grupos musculares (Figs. 2 y 3). Soplo sistólico en mesocardio. Neurol desarrollo acorde a la edad. Se diagnostica Síndrome de Berardinelli-Seip por clínica, solicitándose laboratorio para confirmación diagnóstica, e interconsulta con genética médica y cardiología.

Fig.2. Gráficas de crecimiento

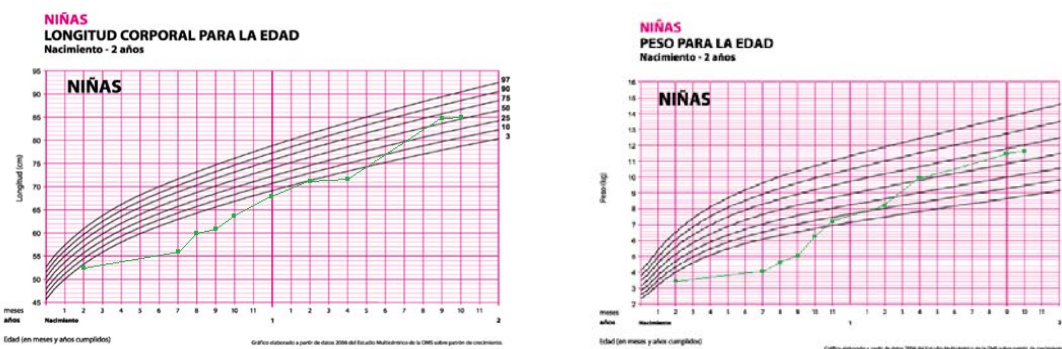




Fig. 3. Fenotipo característico con reducción del tejido subcutáneo, prominencia de masas musculares y abdomen prominente. La falta de tejido graso deja al descubierto el orificio anal.



Laboratorio: anemia leve, recuento leucocitario y plaquetas normales. Enzimas hepáticas dentro de valores normales, proteínas totales y albúmina normales. Glucemia: 181 mg/dl. Perfil lipídico: aspecto lechoso del suero; triglicéridos: 2.901 mg/dl; colesterol Total: 319 mg/dl; Colesterol HDL: 16 mg/dl; Colesterol LDL: 54 mg/dl. Examen de orina sin particularidades. Evaluación cardiovascular: CIA - Ostium Secundum - Comunicación de restrictiva a semirestrictiva. Hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo. Cariotipo femenino normal 46 XX. Se deriva a Servicio de endocrinología para su tratamiento, control y seguimiento.

Comentarios y discusión

El síndrome de Berardinelli - Seip es una alteración de origen genético extremadamente rara, con fenotipo clínico característico y similar en todos los casos. El motivo de consulta habitual en el periodo neonatal es la desnutrición, por ausencia de tejido celular subcutáneo. Sin embargo, la talla está preservada o es alta, agregándose abdomen globuloso, hepatomegalia y el aspecto clínico peculiar. En edades preescolares el motivo de consulta puede ser hirsutismo o rasgos fenotípicos como la pseudohipertrofia muscular y las manos y pies grandes; en la adolescencia, amenorrea o hiperandrogenismo en mujeres. En ambos sexos puede presentarse alteración del metabolismo hidrocarbonado y quistes óseos.

Debido a la amplia variedad de signos y síntomas, son evaluados por diferentes especialistas (nutricionistas, gastroenterólogos, endocrinólogos).

Los diagnósticos diferenciales se plantean con otras causas de desnutrición secundaria y distensión abdominal, como los síndromes malabsortivos. Sin embargo un examen antropométrico y físico exhaustivo, junto a los hallazgos de laboratorio, nos orientan a esta entidad.



En este punto los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son el leuprechanismo en menores de 1 año, y en niños preescolares y adolescentes las lipodistrofias adquiridas generalizadas.

El tratamiento de la LCG consiste en una dieta baja en hidratos de carbono, reducción de grasas trans, vigilancia de la insulinoresistencia, prevención de la diabetes y de la dislipemia. Actualmente se utiliza además el tratamiento con leptina recombinante en aquellos pacientes en que se comprueba el déficit de aquella.

El asesoramiento genético es muy importante: se considera riesgo del 25% de recurrencia. Hoy existe la posibilidad de diagnóstico prenatal.

En nuestro trabajo presentamos a una paciente con cuadros de lipodistrofia congénita generalizada. Resulta interesante comentar que para muchos autores existe una discusión con respecto a si hay diferencia entre síndrome de Lipodistrofia Congénita Generalizada y síndrome de Berardinelli-Seip. La mayor parte de las descripciones en la literatura (incluyendo el OMIM) se refieren a uno u otro término como sinónimos.¹⁰⁻¹² Tal es así, que el propio Araújo-Vilar cita en otra publicación¹³ que el único representante de Lipodistrofia Congénita Generalizada es el síndrome de Berardinelli-Seip. Sin embargo a medida que se describen nuevas mutaciones y nuevos genes implicados, con distinta variabilidad fenotípica, parece lógico que se propongan nuevas clasificaciones y formas de nomenclatura, como la que emplean algunos autores que denominan síndrome de Berardinelli-Seip sólo a aquellas lipodistrofias generalizadas asociadas a los genes BSCL2, AGPAT2, CAV1 y PTRF.

Existen publicados criterios diagnósticos de síndrome de Berardinelli-Seip¹⁴ Según éstos, para establecer un diagnóstico con alto grado de probabilidad son necesarios tres criterios mayores o dos criterios mayores y dos o más criterios menores. Los criterios mayores son: a) lipoatrofia que afecte al tronco, los miembros y la cara; b) rasgos acromegaloides (incluidos gigantismo, hipertrofia muscular, prognatismo, contornos orbitarios prominentes, agrandamiento de manos y pies, clitoromegalia y/o maduración ósea adelantada); c) hepatomegalia secundaria a esteatosis hepática o cirrosis; d) elevación de la concentración sérica de triglicéridos (> 80g/l) en algunos casos asociada hipercolesterolemia, y e) resistencia insulínica. Los criterios menores son: a) miocardiopatía hipertrófica; b) retardo psicomotor o disfunción cognitiva leve-moderada; c) hirsutismo; d) pubertad precoz en pacientes de sexo femenino; e) quistes óseos, y e) venas prominentes.

Nuestra paciente cumple los 3 criterios mayores y un criterio menor (venas prominentes) tal y como se describe.

Bibliografía

1. Berardinelli W. 1954. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. J Clin Endocrinol Metab.
2. Maravillas I, Martínez A, Avellaneda Fernández, Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo Instituto de Investigación de Enfermedades Raras Sinesio Delgado, 628029 Madrid – España 1ª edición, Mayo de 2004.
3. Fu M, Kazlauskaitė R, Baracho MF, Santos MGN, Brandão Neto J, Villares S, et al. Mutations in Gng3lg and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzell syndrome: phenotype variability suggests important modifier effects. J Clin Endocrinol Metab. 2004.
4. Magré J1, Delépine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T Jr, Van Maldergem L, Sobel E, Papp J et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. 2001 Aug; 28(4):365-70.



5. Araujo Vilar D, Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Departamento de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. España. Abril 2003.
6. Van Maldergem L, Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy, Centre de Génétique Humaine Université de Franche-Comté. Besançon, France. June 2003.
7. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. J Clin Endocrinol Metab. 2002.
8. Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: a new diencephalic syndrome? Acta Paediatr. 1959.
9. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, Polyzos SA, Hamnvik OP, Magkos F, Paruthi J, Mantzoros CS. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. Endocr Rev. 2013.
10. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: [269700]: [03/29/2010]. Disponible en:
11. R.A. Hegele, T.R. Joy, S.A. Al-Attar, B.K. Rutt Lipodystrophies: Windows on adipose biology and metabolism. J Lipid Res., 48 (2007), pp. 1433-1444.
12. J.L. Chan, E.A. Oral Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. Endocr Pract., 16 (2010), pp. 310-323.
13. Araújo-Vilar Lipodistrofias: bases moleculares y manifestaciones clínicas. Endocrinol Nutr., 50 (2003), pp. 133-144.
14. Van Maldergem L. Berardinelli-Seip Congenital lipodystrophy. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editores. GeneReviews [Internet]. [Actualizado 23/2/2010].

Datos de autor

Autores: Roxana Servin*, Amanda Benítez, María Elena Ferreiro; Manuel Avalos,
María Itatí Cáceres Cammarata

Lugar: Hospital Pediátrico "Juan Pablo II". Av. Artigas 1435. CP: W3400CUF

*roxivida@hotmail.com